

## Клинический случай инфантильной формы болезни Помпе

Е.Ф. Судоргина, С.Б. Чолоян, М.В. Шеенкова, Л.П. Колесникова

ГАОУЗ «Детская городская клиническая больница» г. Оренбург

Контакты: Елена Федоровна Судоргина [mdgkb2006@rambler.ru](mailto:mdgkb2006@rambler.ru)

*В статье представлен клинический случай болезни Помпе у мальчика раннего возраста в г. Оренбурге. Описана клиническая картина инфантильной формы заболевания. Приведен пример ферментозаместительной терапии (ФЗТ) алглюкозидазой альфа (препарат не зарегистрирован в России, применялся по жизненным показаниям). ФЗТ является единственным патогенетическим методом лечения болезни Помпе.*

**Ключевые слова:** болезнь Помпе, ферментозаместительная терапия

### A case of Pompe disease in infant

E.F. Sudorgina, S.B. Choloyan, M.V. Sheenkova, L.P. Kolesnikova

Orenburg City Children's Clinical Hospital

*A case of Pompe disease in infant in Orenburg is presented in this article. Clinical picture of the infantile form of the disease is described. Enzyme replacement therapy (ERT) with alglucosidase alfa is presented (alglucosidase alfa is not registered in Russia, was administered due to life-threatening indication). Nowadays ERT is the only possible pathogenetic treatment of Pompe disease.*

**Key words:** Pompe disease, enzyme replacement therapy

Болезнь Помпе (БП) — это гликогеноз II типа, редкое генетическое метаболическое расстройство, обусловленное врожденным отсутствием фермента лизосомальной  $\alpha$ -глюкозидазы, которая необходима, чтобы разрушать гликоген — вещество, которое является источником энергии для организма. При дефекте фермента в лизосомах происходит аномальное накопление гликогена. Такие аномальные лизосомы служат морфологическими маркерами заболевания [1, 2].

Название «болезнь Помпе» происходит от имени голландского патологоанатома И. Помпе, который в 1932 г. подробно описал первые симптомы заболевания. Его доклад был посвящен 7-месячному ребенку, который скончался от идиопатической гипертрофии сердца. В дополнение к проблемам с сердцем у ребенка отмечалась общая слабость. Доктор Помпе обнаружил, что симптомы этого заболевания связаны с наличием большого количества гликогена практически во всех тканях пациентов. В том же году доктор М. Чар описал случай еще одного пациента со сходной клинической картиной. В 1954 г. доктор Д.Т. Кори опубликовал список различных гликогенозов. В этом списке БП находится на 2-м месте и поэтому в последующем получила название гликогеноза II типа (GSD II) [3].

БП возникает в результате мутации в гене лизосомной кислой  $\alpha$ -D-глюкозидазы, которая обеспечивает деградацию гликогена в лизосомах. Тип наследования заболевания — аутосомно-рецессивный. Ген картирован на хромосоме 17q25 [4].

Возросший во всем мире интерес к БП (дефициту кислой мальтазы) объясняется эффективностью появившейся в 2006 г. ферментозамещающей терапии — ФЗТ (с использованием рекомбинантной человеческой  $\alpha$ -глюкозидазы), направленной на основное патогенетическое звено заболевания. Решение задачи выявления пациентов, страдающих БП, в нашей стране связано с внедрением новых диагностических технологий, организацией соответствующих диагностических мероприятий, а также с преодолением недостаточной информированности врачей. Существует различный спектр специальных методов диагностики: биохимический анализ, исследование в культурах тканей, морфологическое исследование, молекулярно-генетическая диагностика. Применение указанных методов, в частности ферментного анализа сухих пятен крови, позволяет своевременно выявлять детей, страдающих этим, в настоящее время курабельным, заболеванием [5, 6].

По тяжести и срокам манифестации клинических фенотипов различают инфантильную, ювенильную и взрослую формы.

**Инфантильная** форма манифестирует в первые месяцы жизни выраженной гипотонией, кардиомегалией, умеренной макроглоссией, быстро прогрессирующей мышечной слабостью, гепатомегалией. Несмотря на мышечную слабость, мышцы на ощупь твердые и даже гипертрофированные. У больных часто выражены трудности вскармливания и расстройства дыхания из-за слабости дыхательной мускулатуры. Ярко выражена прогрессирующая сердечно-легочная недостаточ-

ность. Слабость сердечной мышцы выражена сильнее, чем слабость скелетных мышц. В крови повышается уровень креатинкиназы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), и на электрокардиограмме отмечается укорочение интервала P — Q в связи со стимуляцией процессов проводимости.

**Ювенильная** форма характеризуется более поздним началом в детском или юношеском возрасте, более мягким течением и преимущественным поражением скелетной мускулатуры. Гепатомегалия встречается редко, в макроглоссия и кардиомегалия — в единичных случаях.

**Взрослая** форма манифестирует в возрасте 20—60 лет медленно прогрессирующей проксимальной миопатией или симптомами дыхательной недостаточности.

ФЗТ при БП — единственно возможный метод патогенетической терапии. Препарат алглюкозидаза  $\alpha$ , рекомбинантный аналог человеческой кислой  $\alpha$ -глюкозидазы, применяется для лечения инфантильной и взрослой форм БП. Препарат зарегистрирован в странах Европы и США, в России регистрация ожидается к концу 2013 г. При применении ФЗТ при инфантильной форме болезни происходит быстрое улучшение со стороны сердечной мышцы, однако поражение скелетных мышц не всегда удается скорректировать. При одинаковой дозе препарата и сроках начала лечения у некоторых пациентов наблюдается значительное повышение мышечного тонуса, у других — лишь минимальная положительная динамика [7].

Приводим собственное наблюдение.

Родители Василия Т., 2010 г.р., обратились к кардиологу консультативно-диагностического центра г. Оренбурга, когда ребенку было 1,5 мес, с целью уточнения диагноза.

Из семейного анамнеза известно, что брак некровнородственный. В родословной по линии матери и отца наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена.

Мальчик от 3-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза, угрозы прерывания в I и II триместрах. В III триместре отмечались отеки, задержка внутриутробного развития I степени, многоводие по данным ультразвукового исследования. На 30-й неделе трижды вводился дексаметазон. Вторые роды — срочные, протекавшие в головном предлежании, без осложнений. Масса тела при рождении 2930 г, рост 51 см, окружность головы 32 см, окружность груди 33 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Состояние после рождения расценивалось как средней степени тяжести за счет конъюгационной гипербилирубинемии. За первые 3 мес ребенок прибавил 3 кг (в 1,5 мес — 4200 г, в 3 мес — 5090 г), на 4-м месяце — 410 г. Аллергоанамнез не отягощен. Прививки в роддоме: БЦЖ, против вируса гепатита В; далее последовал медицинский отвод. Из перенесенных заболеваний: острый бронхит. На 2-м месяце жизни мать ребенка стала замечать нарастающую одышку в покое и при кормлении. Проведено обследование. Данные эхокардиографии (ЭхоКГ), январь 2011 г.:

концентрическая гипертрофия обоих желудочков. Биохимический анализ крови показал повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинкиназы (табл. 1).

В январе 2011 г. ребенок находился на обследовании в отделении патологии детей раннего возраста ДГКБ г. Оренбурга с диагнозом: гипертрофическая симметричная кардиомиопатия без обструкции выводного тракта левого желудочка (ЛЖ). Врожденный порок сердца: умеренная коарктация аорты. Вторичный дефект межпредсердной перегородки (МПП) 5,5 мм. Недостаточность трикуспидального клапана II степени. Умеренная легочная гипертензия. Недостаточность кровообращения (НК) IIa степени. Последствия перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС). Тимомегалия I степени. Получал лечение: верошпирон (2 мг/кг), предуктал, пантогам 10%, бифидумбактерин, урсосан, виферон, анаприлин.

В марте 2011 г. консультирован в НЦССХ им. А. Н. Бакулева, поставлен диагноз: гипертрофия стенок ЛЖ без обструкции кровотока. Гемодинамически незначимая гипоплазия перешейка аорты с градиентом давления 20 мм рт. ст. Открытое овальное окно. НК I степени. Рекомендовано: предуктал по 1/4 таблетки 2 раза в день, верошпирон по 6 мг 2 раза в день.

В марте 2011 г. повторно находился на лечении в отделении раннего возраста ДГКБ г. Оренбурга с диагнозом:



Василий Т. в возрасте 1 года

Таблица 1. Результаты биохимического анализа крови пациента Василия Т. (2012 г.)

Показатель	01.02	29.02	02.03	28.03	11.04	10.05	24.05	15.10	21.12	Норма
АЛТ	122	192	167	125	130	151	150	194	191	5–40
АСТ	358	477	359	403	391	513	468	355	429	5–42
Общий белок	72	—	—	63	62	72	69	74	72	3,7–20,5
Общий билирубин	6,4	—	—	—	—	6,6	6,5	8,5	3,5	—
Прямой билирубин	1,1	—	—	—	—	—	—	1,5	—	0,0–5,1
ГГТ	11	—	—	13	—	—	—	16	15,7	5–30
Глюкоза	5,4	5,08	3,54	5,11	5,04	—	4,8	5,7	5,5	3,9–5,8
Креатинин	46	51	42	—	32	50	49	27	54	27–62
Мочевина	3,9	4,7	5,7	2,6	4,0	5,0	2,9	4,2	3,9	2,5–6,4
Креатинкиназа	1178	1581	1037	1529	1695	2181	1947	1188	1685	25–194
ЛДГ	1212	1284	1187	1180	1222	1261	1212	1044	1309	91–225
Мочевая кислота	270	—	—	—	—	207	—	238	226	140–219
Холестерин	3,41	—	—	—	—	2,49	2,95	3,54	3,2	1,8–4,5
Na	137	136	133	135	134	139	138	138	139	134–146
K	5,0	4,6	5,3	4,5	4,9	4,7	4,7	4,3	4,2	4,1–5,3
Cl	100	104	102	101	100	—	—	104	100	96–110
Mg	0,95	0,88	0,89	—	0,86	—	0,91	1,01	0,91	0,7–0,95
Ca	2,73	2,67	2,48	2,61	2,8	2,7	2,6	2,67	2,7	2,25–2,7
Fe	8,7	6,7	6,3	—	—	—	—	13,1	12,0	7,2–17,7

**Примечание.** АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

гипертрофическая концентрическая симметричная кардиомиопатия без обструкции кровотока, осложненная острым коронарным синдромом. Гипоплазия перешейка аорты. Недостаточность аортального клапана I степени. Недостаточность трикуспидального клапана II степени Умеренная легочная гипертензия. НК IIa степени. Последствия перинатального поражения ЦНС, синдром мышечной дистонии. Получал лечение: верошпирон, предуктал, анаприлин, нитросорбит, тромбо АСС, милдронат.

С 19.04.11 по 20.05.11 г. находился на стационарном лечении в НЦЗД РАМН с диагнозом: гипертрофическая кардиомиопатия, необструктивная форма, вторичная. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Межпредсердное сообщение. Гипоплазия перешейка аорты. НК IIa степени. Болезнь Помпе. Угроза развития синдрома внезапной смерти. Тимомегалия I–II степени. Рахит I степени, подострое течение, период разгара. Проведена энзимодиагностика болезни Помпе (28.04. 11 г.) —  $\alpha$ -D-галактозидаза — 68,4 нМ/мг/ч (норма 26,20–93,80). Альфа-D-галактозидаза — 0,4 нМ/мг/ч (норма 13,00–53,60). Бета-D-галактозидаза — 187,2 нМ/мг/ч (норма 98,30–231,90). Заключение: диагноз на основании биохимических исследований подтвержден. Анализ крови на органические аминокислоты, наследственные аминокислотопатии и дефекты митохондриального окисления аминокислот от 25.04.11 г. не выявил наследственных

аминоацидопатий, органических ацидурий, дефектов митохондриального  $\beta$ -окисления.

Проведено обследование в Медико-генетическом научном центре РАМН 29.04.11 г. Заключение: при исследовании гена GAA (кислой  $\alpha$ -глюкозидазы) были обнаружены мутации p. Cys103Gly / c. 1030\_1039del, описанные в международной базе данных по мутациям (CM040049).

По жизненным показаниям ребенку с 22.08.11 г. (с 8-месячного возраста) начат курс ФЗТ  $\alpha$ -глюкозидазой в дозе 20 мг/кг/инфузия 1 раз в 14 дней.

Состояние на начало лечения расценивалось как очень тяжелое за счет основного заболевания, сердечной недостаточности. Масса тела 7200 г, рост 68 см. Отмечались бледность кожных покровов, периоральный и периорбитальный цианоз. Пастозность стоп. Макроглоссия. Диффузная мышечная гипотония. Дыхание шумное, выраженная одышка с частотой дыхательных движений 64/мин. Границы сердца расширены влево на 2 см кнаружи от левой среднеключичной линии. Частота сердечных сокращений 104/мин. Артериальное давление, измеренное на руках, — 80/50 мм рт. ст., на ногах — 90/55 мм рт. ст. Печень: +3 см.

Нервно-психическое развитие ребенка в возрасте 8 мес.: на осмотр реагирует нормально, улыбается, гулит мало; голову удерживает неуверенно, не переворачивается. При тракции за руки группируется слабо. При вертикализации опоры нет. Взгляд фиксирует, проводит по всем направлениям, на звук реагирует.



Таблица 2. Данные ЭхоКГ пациента Василия Т. (2011–2012 гг.)

Показатели	20.04.11	22.08.11	01.02.12	23.11.12
ЛА, см /давл., мм рт. ст.	1,2/36	1,3/27	1,4	1,2/N
Аорта, см	1,2	1,3	1,3	1,4
Передняя стенка ПЖ, см		0,6	0,4	0,5
ПЖ, см	0,8	0,8	0,8	0,8
ЛЖ, диаст/сист, мм	25/12	24/11	28/20	31/21
Фракция изгнания	0,78	0,79	0,59	0,65
Задняя стенка ЛЖ, см	1,0	1,0	0,8	0,7
МЖП/МПП	1,1/МПС 3 мм	1,1/МПС 2 мм	1,0/N	1,0/N
ЛП, см	1,4 x 1,5	1,6 x 1,6	1,8 x 2,1	1,7 x 2,4
ПП, см	2,0 x 1,9	2,1 x 2,1	1,9 x 2,4	2,7 x 1,8
Клапаны:				
митральный	б/о, рег.+1	б/о, рег. 0	б/о, рег. 0+1	0
трикуспидальный	рег.+2+3	рег.+1	б/о, рег. 0/1	0+1
ЛА	N	рег. 0+1	рег. 0+1	0+1
аортальный	рег.+1	рег.+1	рег.+1+2	рег.+1
Перикард	N	N	N	N
ЧСС	125	125	106	94

**Примечание.** ЛА – легочная артерия, ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка; МПП – межпредсердная перегородка; МПС – межпредсердное сообщение; ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие; б/о – без особенностей; рег. – регургитация; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Ребенок продолжал получать ФЗТ, лечение по поводу сердечной недостаточности (конкор, тромбо АСС, трентал, предуктал), медикаментозную терапию по поводу задержки моторного и психоречевого развития (тиоктаcid, мильгамма, кортексин, мексидол, пантогам), а также рибомунил, аква ДЗ, урсофальк. На фоне проводимой терапии в возрасте 1 года 10 мес отмечена положительная динамика: переворачивается, садится и сидит самостоятельно, может встать на четвереньки, улыбается, следит взором, гулит, начинает лепетать; прибавил в весе (масса тела 8 кг); положительная динамика по данным ЭхоКГ (толщина межжелудочковой перегородки уменьшилась до 9 мм, задней стенки ЛЖ – до 0,75 см, нормализовалась фракция выброса, уменьшилась регургитация на клапанах до 0+1; улучшилась диастолическая функция ЛЖ:  $V1/V2 = 0,8/0,5$  (табл. 2).

В настоящее время в результате 19-месячной ФЗТ Василий Т. в возрасте 2 года 3 мес самостоятельно ходит, говорит отдельные слова, появились игровые навыки, понимает обращенную речь, ест самостоятельно ложкой. Но сохраняются поперхивание, гиперсаливация. Мышечный тонус диффузно снижен. Сухожильные рефлексы снижены, больше с ног,  $S=D$ . Чувствительность не нарушена. Масса тела ребенка 12,5 кг, рост 88 см.

По данным ЭхоКГ толщина миокарда межжелудочковой перегородки составляет 7 мм.

### Заключение

Уже сегодня можно утверждать, что судьба пациентов, страдающих БП, может быть радикально изменена с помощью ФЗТ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Harrison N. Jones, Carolyn W. Muller, Min Lin et al. Oropharyngeal dysphagia in infants and children with infantile Pompe disease. *Dysphagia*. 2010;25:277–83.
- Amy S. Rosenberg, Priya S. Kishnani, Nancy J. Mendelsohn, Yoav H. Messinger. Immune tolerance for lysosomal storage disorders lessons learned from CRIM-negative infantile Pompe disease. *CML–Lysosomal Storage Diseases* 2013;11 (1);1–6.
- Deduve C/ From cytases to lysosomes. *Fed Proc* 1964; 2697–716.
- Яхно Н. Н. Болезни нервной системы: Рук-во для врачей. М.: Медицина, 2005. Т. 1. С. 601–602.
- Сухоруков В. С., Харламов Д. А., Перевезенцев О. А., Мамедов И. С. Диагностика болезни Помпе. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2010; (6):23–34.
- Шатохина Н. С., Бойков С. А., Шадрин Э. М., Баянова Е. Г. Болезнь Помпе: Проблемы диагностики у детей первого года жизни. *Кубанский науч мед вестн* 2012; (6):32–4.
- Захарова Е. Ю. Лечение лизосомальных болезней накопления. *Вопр гематол/онкол и иммунопатол в педиатр* 2008;7 (4):27–32.

Авторы выражают благодарность сотрудникам ГАУЗ «Детская городская клиническая больница» г. Оренбурга: зам. главного врача **С.В. Марковой**, зав. консультативно-диагностическим центром **М.В. Добролюбовой**, зав. отделением интенсивной терапии **В.Г. Корнилову**.